

Use of one or more nitric oxide synthase inhibitors e.g. nitroarginine in cosmetic and dermatological compositions for the treatment and prevention of intrinsic and/or extrinsic skin ageing

Patent number: DE10000840
Publication date: 2001-07-19
Inventor: SCHOENROCK UWE [DE]; HINZE CLAUDIA [DE];
WILKE JOCHEN [DE]; KRUSE INGE [DE]
Applicant: BEIERSDORF AG [DE]
Classification:
- **international:** A61K7/48
- **european:** A61K7/48C6P
Application number: DE20001000840 20000112
Priority number(s): DE20001000840 20000112

Abstract of DE10000840

Use of one or more nitric oxide synthase inhibitors in cosmetic and dermatological compositions for the treatment and prevention of intrinsic and/or extrinsic skin ageing.

Data supplied from the **esp@cenet** database - Worldwide

THIS PAGE BLANK (USPTO)



①⑨ BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENT- UND
MARKENAMT

⑫ **Offenlegungsschrift**
⑩ **DE 100 00 840 A 1**

⑤① Int. Cl.⁷:
A 61 K 7/48

②① Aktenzeichen: 100 00 840.2
②② Anmeldetag: 12. 1. 2000
④③ Offenlegungstag: 19. 7. 2001

DE 100 00 840 A 1

⑦① Anmelder:
Beiersdorf AG, 20253 Hamburg, DE

⑦② Erfinder:
Schönrock, Uwe, Dr., 23866 Nahe, DE; Hinze,
Claudia, Dr., 20255 Hamburg, DE; Wilke, Jochen,
Dr., 22041 Hamburg, DE; Kruse, Inge, 20146
Hamburg, DE

⑤⑥ Für die Beurteilung der Patentfähigkeit in Betracht
zu ziehende Druckschriften:

WO 98 09 653 A1
WO 97 15 280 A1
WO 96 26 711 A1

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

- ⑤④ Verwendung eines oder mehrerer NO-Synthasehemmer
⑤⑦ Verwendung eines oder mehrerer NO-Synthasehemmer in kosmetischen oder dermatologischen Zubereitungen zur Behandlung und Prophylaxe der Symptome der intrinsischen und/oder extrinsischen Hautalterung.

DE 100 00 840 A 1

Die vorliegende Erfindung betrifft kosmetische und dermatologische Zubereitungen mit einem wirksamen Schutz vor schädlichen Oxidationsprozessen in der Haut, aber auch zum Schutz kosmetischer Zubereitungen selbst bzw. zum Schutz der Bestandteile kosmetischer Zubereitungen vor schädlichen Oxidationsprozessen.

Darüber hinaus betrifft die Erfindung auch kosmetische und dermatologische Zubereitungen, welche Antioxidantien enthalten. In einer bevorzugten Ausführungsform betrifft die vorliegende Erfindung kosmetische und dermatologische Zubereitungen zur Prophylaxe und Behandlung kosmetischer oder dermatologischer Hautveränderungen wie z. B. der Hautalterung, insbesondere der durch oxidative Prozesse hervorgerufenen Hautalterung.

Die vorliegende Erfindung betrifft dementsprechend in bevorzugten Ausführungsformen kosmetische bzw. dermatologische Zubereitungen, enthaltend Wirkstoffe zur Pflege und zum Schutz der Haut, insbesondere der empfindlichen Haut wie auch ganz besonders im Vordergrund stehend der durch intrinsische und/oder extrinsische Faktoren gealterten oder alternden Haut.

Die vorliegende Erfindung betrifft ferner kosmetische und dermatologische Lichtschutzformulierungen. Weiterhin betrifft die vorliegende Erfindung Wirkstoffe und Zubereitungen zur kosmetischen und dermatologischen Behandlung oder Prophylaxe erythematöser, entzündlicher, allergischer oder autoimmunreaktiver Erscheinungen, insbesondere Dermatosen.

Die schädigende Wirkung des ultravioletten Teils der Sonnenstrahlung auf die Haut ist allgemein bekannt. In Abhängigkeit von ihrer jeweiligen Wellenlänge haben die Strahlen verschiedene Wirkungen auf das Organ Haut: Die sogenannte UV-C-Strahlung mit einer Wellenlänge, die kleiner als 290 nm ist, wird von der Ozonschicht in der Erdatmosphäre absorbiert und hat daher keine physiologische Bedeutung. Dagegen verursachen Strahlen im Bereich zwischen 290 nm und 320 nm, dem sogenannten UV-B-Bereich, ein Erythem, einen einfachen Sonnenbrand oder sogar mehr oder weniger starke Verbrennungen. Als ein Maximum der Erythemwirksamkeit des Sonnenlichtes wird der engere Bereich um 308 nm angegeben.

Zum Schutz gegen UV-B-Strahlung sind zahlreiche Verbindungen bekannt, bei denen es sich zumeist um Derivate des 3-Benzylidencamphers, der 4-Aminobenzoessäure, der Zimtsäure, der Salicylsäure, des Benzophenons sowie auch des 2-Phenylbenzimidazols handelt.

Man hat lange Zeit fälschlicherweise angenommen, daß die langwellige UV-A-Strahlung mit einer Wellenlänge zwischen 320 nm und 400 nm nur eine vernachlässigbare biologische Wirkung aufweist und daß dementsprechend die UV-B-Strahlen für die meisten Lichtschäden an der menschlichen Haut verantwortlich seien. Inzwischen ist allerdings durch zahlreiche Studien belegt, daß UV-A-Strahlung im Hinblick auf die Auslösung photodynamischer, speziell phototoxischer Reaktionen und chronischer Veränderungen der Haut weitaus gefährlicher als UV-B-Strahlung ist. Auch kann der schädigende Einfluß der UV-B-Strahlung durch UV-A-Strahlung noch verstärkt werden.

So ist es u. a. erwiesen, daß selbst die UV-A-Strahlung unter ganz normalen Alltagsbedingungen ausreicht, um innerhalb kurzer Zeit die Collagen- und Elastinfasern zu schädigen, die für die Struktur und Festigkeit der Haut von wesentlicher Bedeutung sind. Hierdurch kommt es zu chronischen lichtbedingten Hautveränderungen – die Haut "altert" vorzeitig. Zum klinischen Erscheinungsbild der durch Licht gealterten Haut gehören beispielsweise Falten und Fältchen sowie ein unregelmäßiges, zerfurchtes Relief. Ferner können die von lichtbedingter Hautalterung betroffenen Partien eine unregelmäßige Pigmentierung aufweisen. Auch die Bildung von braunen Flecken, Keratosen und sogar Karzinomen bzw. malignen Melanomen ist möglich. Eine durch die alltägliche UV-Belastung vorzeitig gealterte Haut zeichnet sich außerdem durch eine geringere Aktivität der Langerhanszellen und eine leichte, chronische Entzündung aus.

Ferner können bereits sehr geringe Strahlendosen photochemische Reaktionen auslösen. Hierzu gehört insbesondere die Bildung freier Radikale, welche wiederum aufgrund ihrer hohen Reaktivität unkontrollierte Folgereaktionen auslösen können. Um solchen Reaktionen vorzubeugen, können den kosmetischen bzw. dermatologischen Formulierungen zusätzlich Antioxidantien und/oder Radikalfänger zugesetzt werden. So ist beispielsweise – u. a. bereits in den US-Patentschriften 4,144,325 und 4,248,861 – vorgeschlagen worden, Vitamin E, eine Substanz mit bekannter antioxidativer Wirkung in Lichtschutzformulierungen einzusetzen, allerdings bleibt hier die erzielte Wirkung weit hinter der erhofften zurück.

Etwa 90% der auf die Erde gelangenden ultravioletten Strahlung besteht aus UV-A-Strahlen. Während die UV-B-Strahlung in Abhängigkeit von zahlreichen Faktoren stark variiert (z. B. Jahres- und Tageszeit oder Breitengrad), bleibt die UV-A-Strahlung unabhängig von jahres- und tageszeitlichen oder geographischen Faktoren Tag für Tag relativ konstant. Gleichzeitig dringt der überwiegende Teil der UV-A-Strahlung in die lebende Epidermis ein, während etwa 70% der UV-B-Strahlen von der Hornschicht zurückgehalten werden.

Ein Sonnenbad wird von den meisten Menschen als angenehm empfunden, die nachteiligen Folgen zunächst nicht beachtet. Allerdings hat sich in den letzten Jahren durchaus ein Bewußtsein über die negativen Auswirkungen einer zu intensiven Sonnenbestrahlung herausgebildet, weshalb mehr und stärker schützende Sonnenschutzmittel angewendet werden.

Da die Beiträge der verschiedenen Wellenlängenbereiche des UV-Lichtes zu lichtbedingten Hautveränderungen nicht vollständig geklärt sind, geht man heute verstärkt davon aus, daß vorbeugender Schutz sowohl gegen UV-A- als auch gegen UV-B-Strahlen, beispielsweise durch Auftrag von Lichtschutzfiltersubstanzen in Form einer kosmetischen oder dermatologischen Formulierung auf die Haut, von grundsätzlicher Wichtigkeit ist. Kosmetische oder dermatologische Mittel sollen, in dünner Schicht auf die Haut aufgetragen, diese vor den negativen Auswirkungen der Sonnenstrahlung schützen.

Im allgemeinen ist das Lichtabsorptionsverhalten von Lichtschutzfiltersubstanzen sehr gut bekannt und dokumentiert, zumal in den meisten Industrieländern Positivlisten für den Einsatz solcher Substanzen existieren, welche recht strenge Maßstäbe an die Dokumentation anlegen. Je nachdem, in welchem Bereich des UV-Lichtes absorbiert wird, unterscheidet man UV-B-Filter, UV-A-Filter und Breitbandfilter (welche über den gesamten Bereich des UV-A und UV-B eine Filterwirkung zeigen). Durch entsprechende Auswahl des UV-Filters und seiner Konzentration im Sonnenschutzmittel hat

man die Möglichkeit, den Grad der Abschirmung des UV-Lichtes zu beeinflussen. Für die Dosierung der Substanzen in den fertigen Formulierungen können die Extinktionswerte allerdings allenfalls eine Orientierungshilfe bieten, denn durch Wechselwirkungen mit Inhaltsstoffen der Formulierung oder der Haut selbst können Unwägbarkeiten auftreten. Ferner ist in der Regel schwierig vorab abzuschätzen, wie gleichmäßig und in welcher Schichtdicke die Filtersubstanz in und auf der Hornschicht der Haut verteilt ist.

Lichtdermatosen werden in der Regel durch UV-A-Strahlung ausgelöst. Die häufigste aller Photodermatosen ist die polymorphe Lichtdermatose (PLD), welche u. a. auch als Sonnenallergie oder Mallorca-Akne bezeichnet wird und in der Literatur (z. B. A. Voelckel et al, Zentralblatt Haut- und Geschlechtskrankheiten (1989), 156, S. 2) eine Vielzahl von weiteren Bezeichnungen trägt.

Über 20% der weißen Bevölkerung in den Industriestaaten der nördlichen Hemisphäre sind von der PLD betroffen. Bei den Patienten kommt es im Bereich der sonnenexponierten Hautareale (Gesicht, Hals, Dekolleté sowie Arme und Beine) in der Regel nach der ersten intensiveren Sonnenbestrahlung im Frühjahr zunächst zu Juckreiz und zur Ausbildung einer flächenhaften Hautrötung, im weiteren zeitlichen Verlauf können ferner kleine Knötchen, Plaques, Bläschen oder Papeln auftreten.

Erythematöse Hauterscheinungen treten auch als Begleiterscheinungen bei gewissen Hauterkrankungen oder -unregelmäßigkeiten auf. Beispielsweise ist der typische Hautausschlag beim Erscheinungsbild der Akne regelmäßig mehr oder weniger stark gerötet.

Aufgabe der Erfindung war es dementsprechend auch, kosmetische, dermatologische und pharmazeutische Zubereitungen sowie Lichtschutzformulierungen zu schaffen, die zur Prophylaxe und Behandlung lichtempfindlicher Haut, insbesondere Photodermatosen, bevorzugt PLD dienen.

Antioxidantien werden hauptsächlich als Schutzsubstanzen gegen den Verderb der sie enthaltenden Zubereitungen verwendet. Dennoch ist bekannt, daß auch in der menschlichen und tierischen Haut unerwünschte Oxidationsprozesse auftreten können. Solche Prozesse spielen eine wesentliche Rolle bei der Hautalterung.

Im Aufsatz "Skin Diseases Associated with Oxidative Injury" in "Oxidative Stress in Dermatology", S. 323 ff. (Marcel Decker Inc., New York, Basel, Hong Kong, Herausgeber: Jürgen Fuchs, Frankfurt, und Lester Packer, Berkeley/Californien), werden oxidative Schäden der Haut und ihre näheren Ursachen aufgeführt.

Die chronologische Hautalterung wird z. B. durch endogene, genetisch determinierte Faktoren verursacht. In Epidermis und Dermis kommt es alterungsbedingt z. B. zu folgenden Strukturschäden und Funktionsstörungen, die auch unter den Begriff "Senile Xerosis" fallen können:

- a) Trockenheit, Rauigkeit und Ausbildung von Trockenheitsfältchen,
- b) Juckreiz und
- c) verminderte Rückfettung durch Talgdrüsen (z. B. nach Waschen).

Exogene Faktoren, wie UV-Licht und chemische Noxen, können kumulativ wirksam sein und z. B. die endogenen Alterungsprozesse beschleunigen bzw. sie ergänzen. In Epidermis und Dermis kommt es insbesondere durch exogene Faktoren z. B. zu folgenden Strukturschäden- und Funktionsstörungen in der Haut, die über Maß und Qualität der Schäden bei chronologischer Alterung hinausgehen:

- d) Sichtbare Gefäßerweiterungen (Teleangiectasien, Cuperosis);
- e) Schlaffheit und Ausbildung von Falten;
- f) lokale Hyper-, Hypo- und Fehlpigmentierungen (z. B. Altersflecken) und
- g) vergrößerte Anfälligkeit gegenüber mechanischem Stress (z. B. Rissigkeit).

Die vorliegende Erfindung betrifft insbesondere Produkte zur Pflege der auf natürliche Weise gealterten Haut, sowie zur Behandlung der Folgeschäden der Lichtalterung, insbesondere der unter a) bis g) aufgeführten Phänomene.

Produkte zur Pflege gealterter Haut sind an sich bekannt. Sie enthalten z. B. Retinoide (Vitamin A-Säure und/oder deren Derivate) bzw. Vitamin A und/oder dessen Derivate. Ihre Wirkung auf die Strukturschäden ist allerdings umfangsmäßig begrenzt. Darüber hinaus gibt es bei der Produktentwicklung erhebliche Schwierigkeiten, die Wirkstoffe in ausreichendem Maße gegen oxidativen Zerfall zu stabilisieren. Die Verwendung Vitamin A-Säure-haltiger Produkte bedingt darüber hinaus oft starke erythematöse Hautreizungen. Retinoide sind daher nur in geringen Konzentrationen einsetzbar.

Aufgabe der vorliegenden Erfindung war es somit, Wege zu finden, die Nachteile des Standes der Technik vermeiden. Insbesondere sollen die mit der endogenen, chronologischen und exogenen Hautalterung verbundenen Schäden dauerhaft, nachhaltig und ohne das Risiko von Nebenwirkungen verzögert, verhindert oder behoben werden.

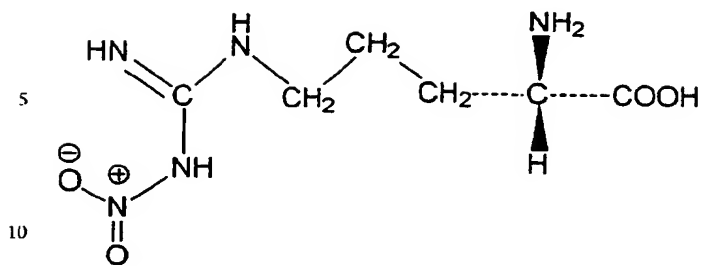
Diesen Übelständen abzuweichen, war Aufgabe der vorliegenden Erfindung.

Es hat sich überraschenderweise herausgestellt, daß die Verwendung eines oder mehrerer NO-Synthasehemmer in kosmetischen oder dermatologischen Zubereitungen zur Behandlung und Prophylaxe der Symptome der intrinsischen und/oder extrinsischen Hautalterung sowie zur Behandlung und Prophylaxe der schädlichen Auswirkungen ultravioletter Strahlung auf die Haut den Nachteilen des Standes der Technik abhilft.

Die Stickstoffmonoxid-Synthasen (NO-Synthasen, auch NOS) gehören zu einer Familie von Enzymen, die den Cytochrom P₄₅₀-Flavohäm-Reduktasen verwandt sind. Drei NOS-Isoformen sind zu unterscheiden: neuronal (nNOS = NOS I, relative Molmasse M_R 160000, z. B. in Neuronen), induzierbar (iNOS = NOS II, M_R 130000, z. B. in Macrophagen), endothelial (eNOS = NOS III, M_R 133000, z. B. in Endothelzellen). NO-Synthasehemmer inhibieren Stickstoffmonoxid-Synthasen.

Zwar beschreiben einige Schriften die Verwendung von NO-Synthasehemmern und Ascorbylverbindungen wie beispielsweise die WO-98/09653, die WO-97/15280 und die WO-96/26711. Dennoch konnte der Stand der Technik nicht den Weg in die Richtung der vorliegenden Erfindung weisen.

Bevorzugter NO-Synthasehemmer ist das Nitroarginin. Seine chemische Struktur ist wie folgt gekennzeichnet:



Ferner bevorzugt ist das N^G-Nitro-L-arginin-methylester-hydrochlorid (L-NAMF).

Bevorzugt enthalten kosmetische oder dermatologische Zubereitungen gemäß der Erfindung 0,001 bis 10 Gew.-%, besonders bevorzugt 0,01 bis 1 Gew.-%, an einem oder mehreren NO-Synthasehemmern, bevorzugt Nitroarginin, bezogen auf die Gesamtzusammensetzung der Zubereitungen.

Bei Anwendung des erfindungsgemäß verwendeten Wirkstoffes bzw. kosmetischer oder topischer dermatologischer Zubereitungen mit einem wirksamen Gehalt an erfindungsgemäß verwendetem Wirkstoff ist in überraschender Weise eine wirksame Behandlung, aber auch eine Prophylaxe

- von defizitären, sensitiven oder hypoaktiven Hautzuständen oder defizitären, sensitiven oder hypoaktiven Zuständen von Hautanhangsgebilden
- von Erscheinungen vorzeitiger Alterung der Haut (z. B. Falten, Altersflecken, Teleangiectasien) und/oder der Hautanhangsgebilde,
- von umweltbedingten (z. B. durch (Zigaretten-)Rauch, Smog, reaktive Sauerstoffspezies, freie Radikale und dergleichen) und insbesondere lichtbedingten negativen Veränderungen der Haut und der Hautanhangsgebilde.
- von lichtbedingten Hautschäden
- von Pigmentierungsstörungen,
- von Juckreiz,
- von trockenen Hautzuständen und Hornschichtbarrierestörungen,
- von Haarausfall und für verbessertes Haarwachstum
- von entzündlichen Hautzuständen sowie atopischem Ekzem, seborrhoischem Ekzem, polymorpher Lichtdermatose, Psoriasis, Vitiligo

möglich. Der erfindungsgemäße Wirkstoff bzw. kosmetische oder topisch dermatologische Zubereitungen mit einem wirksamen Gehalt an erfindungsgemäßigem Wirkstoff dienen aber auch in überraschender Weise

- zur Beruhigung von empfindlicher oder gereizter Haut
- zur Stimulation der Kollagen-, Hyaluronsäure-, Elastinsynthese
- zur Stimulation der intrazellulären DNA-Synthese, insbesondere bei defizitären oder hypoaktiven Hautzuständen.
- zur Steigerung der Zellerneuerung und Regeneration der Haut
- zur Steigerung der hauteigenen Schutz- und Reparaturmechanismen (beispielsweise für dysfunktionelle Enzyme, DNA, Lipide, Proteine)
- zur Vor- und Nachbehandlung bei topischer Anwendung von Laser- und Abschleifbehandlungen, die z. B. der Reduzierung von Hautfalten und Narben dienen, um den resultierenden Hautreizungen entgegenzuwirken und die Regenerationsprozesse in der verletzten Haut zu fördern.

Es ist insbesondere äußerst vorteilhaft im Sinne der vorliegenden Erfindung, den erfindungsgemäß verwendeten Wirkstoff bzw. kosmetische oder topische dermatologische Zubereitungen mit einem wirksamen Gehalt an erfindungsgemäßigem Wirkstoff zur kosmetischen oder dermatologischen Behandlung oder Prophylaxe unerwünschter Hautzustände zu verwenden.

Erfindungsgemäß können Zubereitungen, welche die erfindungsgemäßen Wirkstoffkombinationen enthalten, übliche Antioxidantien eingesetzt werden.

Vorteilhaft werden die Antioxidantien gewählt aus der Gruppe bestehend aus Aminosäuren (z. B. Glycin, Histidin, Tyrosin, Tryptophan) und deren Derivate, Imidazole (z. B. Urocaninsäure) und deren Derivate, Peptide wie D,L-Carnosin, D-Carnosin, L-Carnosin und deren Derivate (z. B. Anserin), Carotinoide, Carotine (z. B. α -Carotin, β -Carotin, Lycopin) und deren Derivate, Liponsäure und deren Derivate (z. B. Dihydroliponsäure), Aurothioglucose, Propylthiouracil und andere Thiole (z. B. Thioredoxin, Glutathion, Cystein, Cystin, Cystamin und deren Glycosyl-, N-Acetyl-, Methyl-, Ethyl-, Propyl-, Amyl-, Butyl- und Lauryl-, Palmitoyl-, Oleyl-, γ -Linoleyl-, Cholesteryl- und Glycerylester) sowie deren Salze, Dilaurylthiodipropionat, Distearylthiodipropionat, Thiodipropionsäure und deren Derivate (Ester, Ether, Peptide, Lipide, Nukleotide, Nukleoside und Salze) sowie Sulfoximinverbindungen (z. B. Buthioninsulfoximine, Homocystein-sulfoximin, Buthioninsulfone, Penta-, Hexa-, Heptathioninsulfoximin) in sehr geringen verträglichen Dosierungen (z. B. pmol bis μ mol/kg), ferner (Metall)-Chelatoren (z. B. α -Hydroxyfettsäuren, Palmitinsäure, Phytinsäure, Lactoferrin), α -Hydroxysäuren (z. B. Citronensäure, Milchsäure, Apfelsäure), Huminsäure, Gallensäure, Gallenextrakte, Bilirubin, Biliverdin, EDTA, EGTA und deren Derivate, ungesättigte Fettsäuren und deren Derivate (z. B. γ -Linolensäure, Linolensäure, Ölsäure), Folsäure und deren Derivate, Alanindiessigsäure, Flavonoide, Polyphenole, Catechine, Vitamin C und Derivate (z. B. Ascorbylpalmitat, Mg-Ascorbylphosphat, Ascorbylacetat), Tocopherole und Derivate (z. B. Vitamin-E

acetat), sowie Koniferylbenzoat des Benzoëharzes, Rutinsäure und deren Derivate, Ferulasäure und deren Derivate, Butylhydroxytoluol, Butylhydroxyanisol, Nordihydroguajakharzsäure, Nordihydroguajaretsäure, Trihydroxybutyrophennon, Harnsäure und deren Derivate, Mannose und deren Derivate, Zink und dessen Derivate (z. B. ZnO, ZnSO₄) Selen und dessen Derivate (z. B. Selenmethionin), Stilbene und deren Derivate (z. B. Stilbenoxid, Trans-Stilbenoxid) und die erfindungsgemäß geeigneten Derivate (Salze, Ester, Ether, Zucker, Nukleotide, Nukleoside, Peptide und Lipide) dieser genannten Wirkstoffe.

Die Menge der Antioxidantien (eine oder mehrere Verbindungen) in den Zubereitungen beträgt vorzugsweise 0,001 bis 30 Gew.-%, besonders bevorzugt 0,05–20 Gew.-%, insbesondere 1–10 Gew.-%, bezogen auf das Gesamtgewicht der Zubereitung.

Die Prophylaxe bzw. die kosmetische oder dermatologische Behandlung mit dem erfindungsgemäß verwendeten Wirkstoff bzw. mit den kosmetischen oder topischen dermatologischen Zubereitungen mit einem wirksamen Gehalt an erfindungsgemäß verwendetem Wirkstoff erfolgt in der üblichen Weise, und zwar dergestalt, daß der erfindungsgemäß verwendete Wirkstoff bzw. die kosmetischen oder topischen dermatologischen Zubereitungen mit einem wirksamen Gehalt an erfindungsgemäß verwendetem Wirkstoff auf die betroffenen Hautstellen aufgetragen wird.

Vorteilhaft kann der erfindungsgemäß verwendete Wirkstoff in übliche kosmetische und dermatologische Zubereitungen eingearbeitet werden, welche in verschiedenen Formen vorliegen können. So können sie z. B. eine Lösung, eine Emulsion vom Typ Wasser-in-Öl (W/O) oder vom Typ Öl-in-Wasser (O/W), oder eine multiple Emulsionen, beispielsweise vom Typ Wasser-in-Öl-in-Wasser (W/O/W) oder Öl-in-Wasser-in-Öl (O/W/O), eine Hydrodispersion oder Lipodispersion, eine Pickering-Emulsion, ein Gel, einen festen Stift oder auch ein Aerosol darstellen.

Erfindungsgemäße Emulsionen im Sinne der vorliegenden Erfindung, z. B. in Form einer Crème, einer Lotion, einer kosmetischen Milch sind vorteilhaft und enthalten z. B. Fette, Öle, Wachse und/oder andere Fettkörper, sowie Wasser und einen oder mehrere Emulgatoren, wie sie üblicherweise für einen solchen Typ der Formulierung verwendet werden.

Es ist auch möglich und vorteilhaft im Sinne der vorliegenden Erfindung, den erfindungsgemäß verwendeten Wirkstoff in wäßrige Systeme bzw. Tensidzubereitungen zur Reinigung der Haut und der Haare einzufügen.

Es ist dem Fachmann natürlich bekannt, daß anspruchsvolle kosmetische Zusammensetzungen zumeist nicht ohne die üblichen Hilfs- und Zusatzstoffe denkbar sind. Darunter zählen beispielsweise Konsistenzgeber, Füllstoffe, Parfum, Farbstoffe, Emulgatoren, zusätzliche Wirkstoffe wie Vitamine oder Proteine, Lichtschutzmittel, Stabilisatoren, Insektenrepellentien, Alkohol, Wasser, Salze, antimikrobiell, proteolytisch oder keratolytisch wirksame Substanzen usw.

Mutatis mutandis gelten entsprechende Anforderungen an die Formulierung medizinischer Zubereitungen.

Medizinische topische Zusammensetzungen im Sinne der vorliegenden Erfindung enthalten in der Regel ein oder mehrere Medikamente in wirksamer Konzentration. Der Einfachheit halber wird zur sauberen Unterscheidung zwischen kosmetischer und medizinischer Anwendung und entsprechenden Produkten auf die gesetzlichen Bestimmungen der Bundesrepublik Deutschland verwiesen (z. B. Kosmetikverordnung, Lebensmittel- und Arzneimittelgesetz).

Es ist dabei ebenfalls von Vorteil, den erfindungsgemäß verwendeten Wirkstoff als Zusatzstoff zu Zubereitungen zu geben, die bereits andere Wirkstoffe für andere Zwecke enthalten.

Entsprechend können kosmetische oder topische dermatologische Zusammensetzungen im Sinne der vorliegenden Erfindung, je nach ihrem Aufbau, beispielsweise verwendet werden als Hautschutzcrème, Reinigungsmilch, Sonnenschutzlotion, Nährcreme, Tages- oder Nachtcreme usw. Es ist gegebenenfalls möglich und vorteilhaft, die erfindungsgemäßen Zusammensetzungen als Grundlage für pharmazeutische Formulierungen zu verwenden.

Günstig sind gegebenenfalls auch solche kosmetischen und dermatologischen Zubereitungen, die in der Form eines Sonnenschutzmittels vorliegen. Vorzugsweise enthalten diese neben dem erfindungsgemäß verwendeten Wirkstoff zusätzlich mindestens eine UVA-Filtersubstanz und/oder mindestens eine UVB-Filtersubstanz und/oder mindestens ein anorganisches Pigment.

Es ist aber auch vorteilhaft im Sinne der vorliegenden Erfindungen, solche kosmetischen und dermatologischen Zubereitungen zu erstellen, deren hauptsächlicher Zweck nicht der Schutz vor Sonnenlicht ist, die aber dennoch einen Gehalt an UV-Schutzsubstanzen enthalten. So werden beispielsweise in Tagescremes gewöhnlich UV-A- bzw. UV-B-Filtersubstanzen eingearbeitet.

Vorteilhaft können erfindungsgemäße Zubereitungen Substanzen enthalten, die UV-Strahlung im UVB-Bereich absorbieren, wobei die Gesamtmenge der Filtersubstanzen z. B. 0,1 Gew.-% bis 30 Gew.-%, vorzugsweise 0,5 bis 10 Gew.-%, insbesondere 1 bis 6 Gew.-% beträgt, bezogen auf das Gesamtgewicht der Zubereitungen.

Die UVB-Filter können öllöslich oder wasserlöslich sein. Als öllösliche Substanzen sind z. B. zu nennen:

- 3-Benzylidencampher und dessen Derivate, z. B. 3-(4-Methylbenzyliden)campher,
- 4-Aminobenzoessäure-Derivate, vorzugsweise 4-(Dimethylamino)-benzoessäure(2-ethylhexyl)ester, 4-(Dimethylamino)benzoessäureamylester;
- Ester der Zimtsäure, vorzugsweise 4-Methoxyzimtsäure(2-ethylhexyl)ester, 4-Methoxyzimtsäureisopentylester;
- Ester der Salicylsäure, vorzugsweise Salicylsäure(2-ethylhexyl)ester, Salicylsäure-(4-isopropylbenzyl)ester, Salicylsäurehomomenthylester;
- Derivate des Benzophenons, vorzugsweise 2-Hydroxy-4-methoxybenzophenon, 2-Hydroxy-4-methoxy-4'-methylbenzophenon, 2,2'-Dihydroxy-4-methoxybenzophenon;
- Ester der Benzalmalonsäure, vorzugsweise 4-Methoxybenzalmalonsäuredi(2-ethylhexyl)ester;
- 2,4,6-Triänilino-(p-carbo-2-ethyl-1'-hexyloxy)-1,3,5-triazin, 2,4-Bis-[[4-(2-Ethylhexyloxy)-2-hydroxy]-phenyl]-6-(4-methoxyphenyl)-1,3,5-triazin (INCI: Aniso Triazin), Diocetylbutylamidotriazon (INCI: Diocetylbutamido-triazone);
- 2,2'-Methylen-bis-(6-(2H-benzotriazol-2-yl)-4-(1,1,3,3-tetramethylbutyl)-phenol);
- 2-(2H-benzotriazol-2-yl)-4-methyl-6-[2-methyl-3-[1,3,3,3-tetramethyl-1-[(trimethylsilyl)oxy]disiloxanyl]propyl]-phenol (CAS-Nr.: 155633-54-8) (INCI: Drometizole Trisiloxane);
- Ethylhexyl-2-cyano-3,3-diphenylacrylat (INCI: Octocrylen),

Als wasserlösliche Substanzen sind vorteilhaft:

- 2-Phenylbenzimidazol-5-sulfonsäure und deren Salze, z. B. Natrium-, Kalium- oder Triethanolammonium-Salze,
- Sulfonsäure-Derivate von Benzophenonen, vorzugsweise 2-Hydroxy-4-methoxybenzophenon-5-sulfonsäure und ihre Salze;
- Sulfonsäure-Derivate des 3-Benzylidencamphers, wie z. B. 4-(2-Oxo-3-bornylidenmethyl)benzolsulfonsäure, 2-Methyl-5-(2-oxo-3-bornylidenmethyl)sulfonsäure und ihre Salze.

Die Liste der genannten UVB-Filter, die erfindungsgemäß Verwendung finden können, soll selbstverständlich nicht limitierend sein.

Gegenstand der Erfindung ist auch die Kombination eines erfindungsgemäßen UVA-Filters mit einem UVB-Filter bzw. eine erfindungsgemäße kosmetische oder dermatologische Zubereitung, welche auch einen UVB-Filter enthält.

Es kann auch von Vorteil sein, in erfindungsgemäßen Zubereitungen UVA-Filter einzusetzen, die üblicherweise in kosmetischen und/oder dermatologischen Zubereitungen enthalten sind. Bei solchen Filtersubstanzen handelt es sich vorzugsweise um Derivate des Dibenzoylmethans, insbesondere um 4-(tert.-Butyl)-4'-methoxydibenzoylmethan, 1-(4'-tert.-Butylphenyl)-3-(4'-methoxyphenyl)propan-1,3-dion und um 1-Phenyl-3-(4'-isopropylphenyl)propan-1,3-dion. Auch Zubereitungen, die diese Kombinationen enthalten, sind Gegenstand der Erfindung. Es können die gleichen Mengen an UVA-Filtersubstanzen verwendet werden, welche für UVB-Filtersubstanzen genannt wurden.

Kosmetische und/oder dermatologische Zubereitungen im Sinne der vorliegenden Erfindung können auch anorganische Pigmente enthalten, die üblicherweise in der Kosmetik zum Schutze der Haut vor UV-Strahlen verwendet werden. Dabei handelt es sich um Oxide des Titans, Zinks, Eisens, Zirkoniums, Siliciums, Mangans, Aluminiums, Cers und Mischungen davon, sowie Abwandlungen, bei denen die Oxide die aktiven Agentien sind. Besonders bevorzugt handelt es sich um Pigmente auf der Basis von Titandioxid. Es können die für die vorstehenden Kombinationen genannten Mengen verwendet werden.

Die erfindungsgemäßen kosmetischen und dermatologischen Zubereitungen können kosmetische Wirk-, Hilfs- und/oder Zusatzstoffe enthalten, wie sie üblicherweise in solchen Zubereitungen verwendet werden, z. B. Antioxydationsmittel, Konservierungsmittel, Bakterizide, Parfüme, Substanzen zum Verhindern des Schäumens, Farbstoffe, Pigmente, die färbende Wirkung haben, Verdickungsmittel, oberflächenaktive Substanzen, Emulgatoren, weichmachende, anfeuchtende und/oder feuchthaltende Substanzen, Fette, Öle, Wachse oder andere übliche Bestandteile einer kosmetischen oder dermatologischen Formulierung wie Alkohole, Polyole, Polymere, Schaumstabilisatoren, Elektrolyte, organische Lösungsmittel oder Silikonderivate.

Sofern die kosmetische oder dermatologische Zubereitung im Sinne der vorliegenden Erfindung eine Lösung oder Emulsion oder Dispersion darstellt, können als Lösungsmittel verwendet werden:

- Wasser oder wäßrige Lösungen
- Öle, wie Triglyceride der Caprin- oder der Caprylsäure, vorzugsweise aber Rizinusöl;
- Fette, Wachse und andere natürliche und synthetische Fettkörper, vorzugsweise Ester von Fettsäuren mit Alkoholen niedriger C-Zahl, z. B. mit Isopropanol, Propylenglykol oder Glycerin, oder Ester von Fettalkoholen mit Alkansäuren niedriger C-Zahl oder mit Fettsäuren;
- Alkohole, Diole oder Polyole niedriger C-Zahl, sowie deren Ether, vorzugsweise Ethanol, Isopropanol, Propylenglykol, Glycerin, Ethylenglykol, Ethylenglykolmonoethyl- oder -monobutylether, Propylenglykolmonomethyl-, -monoethyl- oder -monobutylether, Diethylenglykolmonomethyl- oder -monoethylether und analoge Produkte.

Insbesondere werden Gemische der vorstehend genannten Lösungsmittel verwendet. Bei alkoholischen Lösungsmitteln kann Wasser ein weiterer Bestandteil sein.

Die Ölphase der erfindungsgemäßen Zubereitungen im Sinne der vorliegenden Erfindung wird – soweit überhaupt vorhanden – vorteilhaft gewählt aus der Gruppe der Ester aus gesättigten und/oder ungesättigten, verzweigten und/oder unverzweigten Alkancarbonsäuren einer Kettenlänge von 3 bis 30 C-Atomen und gesättigten und/oder ungesättigten, verzweigten und/oder unverzweigten Alkoholen einer Kettenlänge von 3 bis 30 C-Atomen, aus der Gruppe der Ester aus aromatischen Carbonsäuren und gesättigten und/oder ungesättigten, verzweigten und/oder unverzweigten Alkoholen einer Kettenlänge von 3 bis 30 C-Atomen. Solche Esteröle können dann vorteilhaft gewählt werden aus der Gruppe Isopropylmyristat, Isopropylpalmitat, Isopropylstearat, Isopropyloleat, n-Butylstearat, n-Hexyllaurat, n-Decyloleat, Isooctylstearat, Isononylstearat, Isononylisononanoat, 2-Ethylhexylpalmitat, 2-Ethylhexyllaurat, 2-Hexyldecylstearat, 2-Octyldodecylpalmitat, Oleyloleat, Oleylerucat, Erucyloleat, Erucylerucat sowie synthetische, halbsynthetische und natürliche Gemische solcher Ester, z. B. Jojobaöl.

Ferner kann die Ölphase vorteilhaft gewählt werden aus der Gruppe der verzweigten und unverzweigten Kohlenwasserstoffe und -wachse, der Silikonöle, der Dialkylether, der Gruppe der gesättigten oder ungesättigten, verzweigten oder unverzweigten Alkohole, sowie der Fettsäuretriglyceride, namentlich der Triglycerinester gesättigter und/oder ungesättigter, verzweigter und/oder unverzweigter Alkancarbonsäuren einer Kettenlänge von 8 bis 24, insbesondere 12–18 C-Atomen. Die Fettsäuretriglyceride können beispielsweise vorteilhaft gewählt werden aus der Gruppe der synthetischen, halbsynthetischen und natürlichen Öle, z. B. Olivenöl, Sonnenblumenöl, Sojaöl, Erdnußöl, Rapsöl, Mandelöl, Palmöl, Kokosöl, Palmkernöl und dergleichen mehr.

Auch beliebige Abmischungen solcher Öl- und Wachskomponenten sind vorteilhaft im Sinne der vorliegenden Erfindung einzusetzen. Es kann auch gegebenenfalls vorteilhaft sein, Wachse, beispielsweise Cetylpalmitat, als alleinige Lipidkomponente der Ölphase einzusetzen.

Vorteilhaft wird die Ölphase gewählt aus der Gruppe 2-Ethylhexylisostearat, Octyldodecanol, Isotridecylisononanoat, Isoeicosan, 2-Ethylhexylcocoat, C₁₂₋₁₅-Alkylbenzoat, Capryl-Caprinsäure-triglycerid, Dicaprylylether.

Besonders vorteilhaft sind Mischungen aus C₁₂₋₁₅-Alkybenzoat und 2-Ethylhexylisostearat, Mischungen aus C₁₂₋₁₅-Alkybenzoat und Isotridecylisononanoat sowie Mischungen aus C₁₂₋₁₅-Alkybenzoat, 2-Ethylhexylisostearat und Isotridecylisononanoat.

Von den Kohlenwasserstoffen sind Paraffinöl, Squalan und Squalen vorteilhaft im Sinne der vorliegenden Erfindung zu verwenden.

Vorteilhaft kann die Ölphase ferner einen Gehalt an cyclischen oder linearen Silikonölen aufweisen oder vollständig aus solchen Ölen bestehen, wobei allerdings bevorzugt wird, außer dem Silikonöl oder den Silikonölen einen zusätzlichen Gehalt an anderen Ölphasenkomponenten zu verwenden.

Vorteilhaft wird Cyclomethicon (Octamethylcyclotetrasiloxan) als erfindungsgemäß zu verwendendes Silikonöl eingesetzt. Aber auch andere Silikonöle sind vorteilhaft im Sinne der vorliegenden Erfindung zu verwenden, beispielsweise Hexamethylcyclotrisiloxan, Polydimethylsiloxan, Poly(methylphenylsiloxan).

Besonders vorteilhaft sind ferner Mischungen aus Cyclomethicon und Isotridecylisononanoat, aus Cyclomethicon und 2-Ethylhexylisostearat.

Die wäßrige Phase der erfindungsgemäßen Zubereitungen enthält gegebenenfalls vorteilhaft

– Alkohole, Diole oder Polyole niedriger C-Zahl, sowie deren Ether, vorzugsweise Ethanol, Isopropanol, Propylenglykol, Glycerin, Ethylenglykol, Ethylenglykolmonoethyl- oder -monobutylether, Propylenglykolmonomethyl-, -monoethyl- oder -monobutylether, Diethylenglykolmonomethyl- oder -monoethylether und analoge Produkte, ferner Alkohole niedriger C-Zahl, z. B. Ethanol, Isopropanol, 1,2-Propandiol, Glycerin sowie insbesondere ein oder mehrere Verdickungsmittel, welches oder welche vorteilhaft gewählt werden können aus der Gruppe Siliciumdioxid, Aluminiumsilikate, Polysaccharide bzw. deren Derivate, z. B. Hyaluronsäure, Xanthangummi, Hydroxypropylmethylcellulose, besonders vorteilhaft aus der Gruppe der Polyacrylate, bevorzugt ein Polyacrylat aus der Gruppe der sogenannten Carbopole, beispielsweise Carbopole der Typen 980, 981, 1382, 2984, 5984, jeweils einzeln oder in Kombination.

Erfindungsgemäß verwendete Gele enthalten üblicherweise Alkohole niedriger C-Zahl, z. B. Ethanol, Isopropanol, 1,2-Propandiol, Glycerin und Wasser bzw. ein vorstehend genanntes Öl in Gegenwart eines Verdickungsmittels, das bei ölig-alkoholischen Gelen vorzugsweise Siliciumdioxid oder ein Aluminiumsilikat, bei wäßrig-alkoholischen oder alkoholischen Gelen vorzugsweise ein Polyacrylat ist.

Feste Stifte enthalten z. B. natürliche oder synthetische Wachse, Fettalkohole oder Fettsäureester.

Übliche Grundstoffe, welche für die Verwendung als kosmetische Stifte im Sinne der vorliegenden Erfindung geeignet sind, sind flüssige Öle (z. B. Paraffinöle, Ricinusöl, Isopropylmyristat), halbfeste Bestandteile (z. B. Vaseline, Lanolin), feste Bestandteile (z. B. Bienenwachs, Ceresin und Mikrokristalline Wachse bzw. Ozokerit) sowie hochschmelzende Wachse (z. B. Carnaubawachs, Candelillawachs).

Als Treibmittel für aus Aerosolbehältern versprühbare kosmetische und/oder dermatologische Zubereitungen im Sinne der vorliegenden Erfindung sind die üblichen bekannten leichtflüchtigen, verflüssigten Treibmittel, beispielsweise Kohlenwasserstoffe (Propan, Butan, Isobutan) geeignet, die allein oder in Mischung miteinander eingesetzt werden können. Auch Druckluft ist vorteilhaft zu verwenden.

Natürlich weiß der Fachmann, daß es an sich nichttoxische Treibgase gibt, die grundsätzlich für die Verwirklichung der vorliegenden Erfindung in Form von Aerosolpräparaten geeignet wären, auf die aber dennoch wegen bedenklicher Wirkung auf die Umwelt oder sonstiger Begleitumstände verzichtet werden sollte, insbesondere Fluorkohlenwasserstoffe und Fluorchlorkohlenwasserstoffe (FCKW).

Kosmetische Zubereitungen im Sinne der vorliegenden Erfindung können auch als Gele vorliegen, die neben einem wirksamen Gehalt am erfindungsgemäßen Wirkstoff und dafür üblicherweise verwendeten Lösungsmitteln, bevorzugt Wasser, noch organische Verdickungsmittel, z. B. Gummiarabikum, Xanthangummi, Natriumalginat, Cellulose-Derivate, vorzugsweise Methylcellulose, Hydroxymethylcellulose, Hydroxyethylcellulose, Hydroxypropylcellulose, Hydroxypropylmethylcellulose oder anorganische Verdickungsmittel, z. B. Aluminiumsilikate wie beispielsweise Bentonite, oder ein Gemisch aus Polyethylenglykol und Polyethylenglykolstearat oder -distearat, enthalten. Das Verdickungsmittel ist in dem Gel z. B. in einer Menge zwischen 0,1 und 30 Gew.-%, bevorzugt zwischen 0,5 und 15 Gew.-%, enthalten.

Die nachfolgenden Beispiele sollen die vorliegende Erfindung verdeutlichen, ohne sie einzuschränken. Die Zahlenwerte in den Beispielen bedeuten Gewichtsprozente, bezogen auf das Gesamtgewicht der jeweiligen Zubereitungen.

Beispiel 1

O/W Crème

	Gew.-%
Glycerylstearat	5,00
Cetylalkohol	5,00
Isopropylpalmitat	7,00
Cyclomethicon	5,00
Nitroarginin	0,10
NaOH 45%-ig	1,00
Butylenglykol	3,00
Na ₂ H ₂ EDTA	0,20
Ethanol	2,00

Farbstoffe, Parfum, Konservierungsmittel
Wasser

Gew.-%
p. s.
ad 100,00

- 5 Die Bestandteile der Ölphase werden miteinander vereinigt, worauf das Gemisch homogenisiert, dann bei 60–70°C mit der ebenfalls vereinigten Wasserphase verrührt und homogenisiert wird. Hernach wird auf Raumtemperatur abgekühlt.

Beispiel 2

10

O/W Lotion

	Gew.-%
15 Steareth-20	3,00
Cetylalkohol	3,00
Cyclomethicon	6,00
Carbomer	0,60
Na ₂ H ₂ EDTA	0,20
Butylenglycol	3,00
20 NaOH 45%-ig	0,40
Nitroarginin	0,10
Ethanol	1,00
Farbstoffe, Parfum, Konservierungsmittel	q. s.
25 Wasser	ad 100,00

Beispiel 3

30

W/O Crème

	Gew.-%
Polyglyceryl-2-dipolyhydroxystearat	5,00
Caprylic/Capric Triglyceride	15,00
Butylenglycol	3,00
35 Na ₂ H ₂ EDTA	0,20
MgSO ₄	0,70
NaOH 45%-ig	0,32
Nitroarginin	0,20
Ethanol	1,00
40 Farbstoffe, Parfum, Konservierungsmittel	q. s.
Wasser	ad 100,00

Beispiel 4

45

O/W-Gel

	Gew.-%
50 Xanthangummi	2,00
Butylenglycol	3,00
Na ₂ H ₂ EDTA	0,20
NaOH 45%-ig	0,32
Nitroarginin	0,05
Ethanol	1,00
55 Farbstoffe, Parfum, Konservierungsmittel	q. s.
Wasser	ad 100,00

Patentansprüche

60

1. Verwendung eines oder mehrerer NO-Synthasehemmer in kosmetischen oder dermatologischen Zubereitungen zur Behandlung und Prophylaxe der Symptome der intrinsischen und/oder extrinsischen Hautalterung.

2. Verwendung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß als NO-Synthasehemmer das Nitroarginin gewählt wird.

65 3. Verwendung nach Anspruch 1 in kosmetischen oder dermatologischen Zubereitungen, enthaltend 0,001 bis 10 Gew.-% mindestens eines NO-Synthasehemmers, bezogen auf das Gesamtgewicht der Zubereitungen.